

【症例】

65 歳女性

うつ病、繰り返す転倒のため入院

【現病歴】

4 年前から社会的ストレスによるうつ病の診断されており、薬物治療および認知行動療法を受けていた。うつ病は今回の入院の 1 年前までコントロール良好であった。1 年前から、気力低下、悲しみ、集中力低下などの症状が出現した。

14 週前に運転中の居眠りが原因の自動車事故を起こし事故後、悲しみの増大、気力の低下、通常の活動低下あり。

1 週間後、転倒して頭を打ち、当院の救急外来を受診した。転倒前、左足に力が入らず、ふらふらしていた。身体所見は正常。頭部単純 CT では、皮質下および脳室周囲の白質に低信号を認め、慢性小血管病と一致する所見であった。神経内科に紹介され自宅退院となった。神経科クリニックで抑うつ状態と診断。腕と脚の筋力、反射に異常なし。頭部 MRI を施行したところ、T2 強調画像で大脳皮質と脳室周囲に高信号域が認められたが、造影剤による増強は認められなかった。右放線冠に信号強度の低下した領域があった。脳波は正常。筋電図と左脚の神経伝導検査も正常。

6 週間後に行われた血管造影による再 MRI 検査では、centrum semiovale(半卵円中心)、corona radiata(放射冠)、内包に斑状の高輝度を認め、T2 (FLAIR) 画像において、両側皮質脊髄路に斑状の高輝度が認められた。FLAIR 画像で造影剤による増強はなく、脳血管は正常であった。

その後、意識消失を伴わない転倒を繰り返し、車椅子を使用するようになった。

また、左足の引きずりにも一貫性がないことが指摘された。うつ病が神経学的変化に寄与している可能性が懸念されたため 精神科での更なるフォローアップが推奨された。

今回の入院の 5 週間前、夫同伴で救急外来受診。記憶障害の悪化、セルフケア能力の低下、転倒の頻発。理学療法に参加しなくなり、一日の大半をベッドで過ごしていた。4 ヶ月間で 14kg 体重の減少。モントリオール認知機能評価のスコアは 25 点であり、軽度の認知障害 神経科専門医による評価後、患者は自発的に精神科入院となり、左脚の筋力低下は継続。入院 11 日目患者は左腕の力が抜けて使えないと訴えたが、左手で夫の手を握っているのが観察された。神経学的評価では、左腕の筋力は 5/5 と評価された。

12 日目にリハビリテーションセンターへ退院した。リハビリテーションセンターでは、理学療法、作業療法、言語療法を受けるとともに、うつ病の治療薬も投与された。2 週間目になると、より内向的になり、注意力が低下した。3 週間目には、質問に答えなくなり、命令にも従わなくなった。

今回救急外来で再度診察

体温 36.7°C、血圧 141/90mmHg、脈拍 98/分、呼吸数 16 回、酸素飽和度 99%。

自分の名前は言えるが、日付や場所は言えない。左側からの目への刺激に対して瞬きをせず、検査者の指を正中線から左側へ追跡しなかった。左腕は過緊張で屈曲したままであり左腕や左脚の自発運動はなく、筋力検査も拒否された。左腕は爪を押しても引っ込めず、触覚刺激に対して左足は反重力的な動きで引っ込めた。

全血球数は正常、肝機能検査、腎機能検査、電解質検査も正常であった。

【既往歴・生活歴】

高血圧症、糖尿病、変形性膝関節症

27年前に産後うつ病になったことがあり、その時は数ヶ月続いた

薬物アレルギーの有無は不明

夫とボストン郊外に同居、教師として働いていた

喫煙なし、機会飲酒

違法薬物の使用歴なし

【家族歴】

母親：7年前に不安神経症とうつ病

姉：脳卒中の既往

【鑑別診断】

・機能的神経疾患

リハビリテーションセンターでは神経機能の低下が進行し、救急外来では神経学的検査で著明な異常が見られたことから、神経学的疾患の可能性を考慮

・原発性進行性神経疾患

患者の初期症状は、片側下肢脱力と反射低下であり PNS 機能障害を考えるが、患肢の筋電図検査と神経伝導検査では異常なく、糖尿病の既往があることから糖尿病性末梢神経障害の可能性が高い

この患者には左側の顔面、腕、脚を含む進行性の痙性半身麻痺など中枢神経系（CNS）の関与を示唆する徴候や症状がある

左側の刺激に対してまばたきをしない、左半側貌失認があり、右前頭葉と頭頂葉の皮質および皮質下領域の障害も考えられる

・神経変性疾患

1) クラッベ病のような成人発症の白質ジストロフィーである可能性

T2 強調画像で両側の皮質脊髄路近位部、視神経放射、脳梁膨大部または峽部に高輝度が認められ、この患者に認められた初期の MRI 所見と一致

しかし、この診断で予想される年齢よりも当患者は高齢である

2) CADASIL（皮質下梗塞と白質脳症を伴う大脳常染色体優性動脈硬化症）

小血管障害の最も一般的な遺伝性疾患であり、妹の脳梗塞の病歴と一致する局所的な神経学的を伴う神経症状、認知機能障害、精神神経症状は CADASIL によく見られる症状である

しかし、MRI では白質の該当部位には変化が見られなかった

- ・感染症

クリプトコッカス症やアスペルギルス症などの非定型真菌感染症、JC ウイルス感染症などのウイルス性感染症、クロイツフェルト・ヤコブ病

MRI では膿瘍や空間占拠などの真菌感染症に典型的な所見は認められない

膿瘍、空間充填性病変、梗塞、血管新生による出血など、真菌感染症に典型的な所見は認められなかった

JC ウイルス感染症などのウイルス感染症では、進行性多巣性白質脳症の原因となる

進行性多発性硬化症のリスクである細胞性免疫の低下は認められない

クロイツフェルト・ヤコブ病で予想されるよりも長期的な経過である

- ・脳静脈洞血栓症

自動車事故中に頭部外傷が発生した可能性

患者の 80～90%に認められる頭痛を訴えなし

症状の経過が遅い

MRI 所見は、静脈梗塞や血栓症を示唆しない

脳静脈洞血栓症の可能性は低い

- ・自己免疫性疾患、炎症性疾患

多発性硬化症、CNS の原発性血管炎、腫瘍随伴性脳炎など

特に神経サルコイドーシスは多彩な症状と多様な画像所見を伴うため検討対象となる。神経サルコイドーシスの 60%はうつ病を患っている点も一致

- ・癌

高年齢、体重減少、進行性の経過は一致

神経系びまん性グリオーマやリンパ腫は、しばしば弛緩性の症状を呈する。原発性 CNS リンパ腫患者の 40～50%が精神神経症状、行動、または認知症状を呈する

この患者の T2 強調画像で観察された斑状の両側性高輝度は、神経膠腫の非典型的なものであり、MRI で造影剤の増強がないことはまれであるが、CNS リンパ腫が最も可能性の高い診断であると考えた。

【現時点での診断】

中枢神経系リンパ腫

ガドリニウムを投与した頭部の MRI の再検査を勧めた

画像診断

R. Gilberto Gonzalez 医師:

頭部の MRI では、造影剤増強と T2 強調 FLAIR 画像での高輝度を伴う、広範でコンフルエントな膨張性の異常が認められた (図 2)。異常は両側の半月状中枢から発生し、左右の帯状回を巻き込み、脳梁を横切って広がっていた。また、右内被膜の後縁に、造影剤増強と T2 強調 FLAIR 像の高輝度を伴う、右皮質脊髄路に進展する拡張性異常がみられた。これらの増強病変は拡散強調画像で高輝度、見かけの拡散係数マップでは低輝度を示し、拡散係数の低下を示す特徴であった。また、T2 強調 FLAIR 画像では、前頭葉白質、脳梁、基底核、視床、内果、大脳、中脳に、造影剤増強を伴わない混在性高強度がみられた。

Forst 医師:

MRI 所見は中枢神経系リンパ腫を強く示唆するものであった。私は、診断のための次のステップとして脳生検を勧めました。生検は、リンパ腫を部分的に治療し、生検の診断成績を低下させる可能性のあるグルココルチコイドの投与前に行うことにした。

診断手順

Pamela S. Jones 医師:

この患者さんの病変が多巣性であることから、標的組織生検を行うことをお勧めしました。手術の目的は診断をつけることであり、定位脳生検の診断率は 90% 以上であることを患者とその家族に説明した。定位脳生検のリスクとして、術後合併症 (6~8%)、永久神経障害 (1~2%)、死亡 (1%未満) などを検討した。

我々は、右前頭葉の造影剤増強領域が最大の標的であり、脳の表面に最も近いことから、右前頭葉へのアプローチを選択した。患者さんの MRI を画像誘導装置に読み込ませて、フレームレス・ステレオタクチック・ナビゲーションを使用しました (図 3)。標的病変部位と進入部位を確認したところ、髪の毛の生え際の後ろ、一次運動野の前方であった。針生検は小さなバリ穴から行いました。針を病変部まで進め、最初のコア生検サンプルを採取し、凍結保存分析に供した。病理医が検討した結果、病変組織であることが判明しました。その後、さらに 2 つのコアバイオプシーサンプルを採取し、病理学的評価にまわした。手術中、手術後の合併症はなかった。

図 2: 頭部の MRI

リハビリテーションセンターで進行性の神経学的低下が起こり、救急外来に戻った患者さんには、頭部の MRI

が施行された。半月状中枢のレベルで複数のシークエンスが取得された。T2-weighted fluid-attenuated in-version recovery (FLAIR) image (Panel A) は、白質内に 2 段階の信号強度の増加を伴う異常を示し、周辺部でより高い信号強度を示した。ガドリニウム投与後の T1 強調画像 (パネル B) では、異常の中心部に強い造影が認められ、周囲には非強調の低輝度が認められる。拡散強調画像 (パネル C) では、異常の中心部の拡散性が低下していることがわかる。この浮腫を伴う造影性腫瘍は、中枢神経系の原発性リンパ腫に特徴的である。

○ 図3:脳の標的組織生検を誘導する画像

患者のMRIが画像誘導システムに読み込まれ、病巣への安全な右前頭部の軌道が計画された。

計画されました。画像は放射線学的な右左ではなく、解剖学的な右左を示している。パネルAは病変部内での軌道の停止位置を示す。パネルBは軌道のアキシャルビュー、パネルCはサジタルビュー、パネルDはコロナルビューである。

① 病理学的考察

Michael S. Marshall 医師:

術中に褐色軟部組織の小断片が提出され、塗抹標本と凍結切片の両方が分析された。塗抹標本では、不規則な核、顕著な核小体、分裂活性を有する大型の非凝集性細胞からなる高細胞性病変(図4)が認められ、リンパ増殖性疾患を示唆する特徴であった。凍結切片にも同様の大型の非定型リンパ球が観察された。

ホルマリン固定パラフィン包埋材の検査では、不規則から楕円形の核、時折目立つ核小体、少量から中程度の淡い細胞質、活発な有糸分裂活性を持つ大型異型リンパ球のびまん性浸潤を有する複数の組織片が認められた。免疫組織化学的染色では、浸潤の大部分はCD20+ B細胞と散在するCD3+ T細胞から構成されていた。免疫組織化学的染色では、大型の異型細胞はBCL6、BCL2、MUM1を共発現し、CD10は陰性であった。腫瘍細胞の約40%がC-MYCに陽性であった。In situハイブリダイゼーションにより、腫瘍細胞はEpstein-Barrウイルスコード化RNA陰性であることが示された。Ki-67染色により、増殖指数は90%以上であった。免疫組織化学的染色に関する診断基準に基づいて、これらの特徴は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、非末端中心型と診断された33。

○ 図4:右前頭葉の生検標本

ヘマトキシリン・エオジン染色で、術中診察用の塗抹標本(パネルA)には、不規則な核、顕著な核小体、有糸分裂のある大きな非凝集性細胞からなる高血管性病変が示されている。ヘマトキシリン・エオジン染色で、術中診察のための塗抹標本(パネルA)は、リンパ増殖性疾患を示唆する特徴である、不規則な核、顕著な核小体、および有糸分裂活性を有する大型で非凝集性の細胞からなる高血管の病変を示し、挿入図は高倍率で病変を示し、分裂像(矢印)が含まれる。ホルマリン固定パラフィン包埋組織(パネルB)では、不規則から楕円形の核、少量から中程度の淡い細胞質、活発な有糸分裂を有する大型異型リンパ球がびまん性に浸潤している。免疫組織化学的染色では、この大型非定型細胞はCD20+ B細胞(パネルC)と散在する小型CD3+ T細胞(パネルD)からなり、びまん性大型B細胞リンパ腫に特徴的な形態である。

病理診断

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、非末端中心型。

マネジメントとフォローアップの議論

Forst 医師:

この患者は、全身性リンパ腫を評価するために、ポジトロンCTと全身CTを受けた。また、眼内リンパ腫を評価するための細隙灯検査、脳脊髄液分析を伴う腰椎穿刺、脊椎のMRIを含む神経軸の完全な評価を受けた。これらの検査はすべて陰性で、この患者さんの病気が脳実質に限局していることが確認されました。

中枢神経系原発リンパ腫の治療の中心は、高用量メトトレキサートによる導入化学療法で、多剤併用レジメンにより奏効率が高まるというエビデンスがあることから、しばしば追加の抗悪性腫瘍剤と併用されます。この患者は、高用量メトトレキサートと抗CD20モノクローナル抗体リツキシマブによる導入化学療法を受けました。この方法は、このレジメンで治療した患者の80%にX線写真の部分奏効または完全奏効を示した第2相試験で支持されています。導入療法4サイクル後、患者は完全奏効（神経軸のすべての患部からリンパ腫が消失し、グルココルチコイドが継続使用できない状態と定義）を得ました。

誘導療法が奏効した CNS リンパ腫患者の約半数に再発が見られ、通常は治療後2年以内に起こるため、再発のリスクを減らすために強化療法が使用される。この症例では、全脳照射による神経系の副作用と自家幹細胞移植による骨髄破壊化学療法の強度を懸念し、この疾患に対する有効性が証明されているエトポシドとシタラビンによる地固め化学療法を選択しました。

この患者は、化学療法の期間中、入院リハビリテーションセンターに滞在し、最終的に自宅に戻りました。この患者は、うつ病、不安症、短期記憶喪失、不注意が続いている。彼女は精神科治療を受け続け、認知行動療法、認知言語療法、理学療法に参加している。中等度の左半身不随のため、歩行時には一点杖を使用している。治療終了後1年目の頭部MRIでは、完全寛解が確認された。職場復帰は不可能であり、長期障害者保険に加入している。

最終診断

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫